

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
8 janvier 2004 (08.01.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2004/002941 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
C07C 233/18, 231/02, 303/38, 311/17, 275/24, 273/18,  
A61K 7/48, 31/192, 31/18, 31/17, A61P 17/00

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2003/001950

(22) Date de dépôt international : 25 juin 2003 (25.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
02/07965 26 juin 2002 (26.06.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SE-  
DERMA [FR/FR]; 29 rue du Chemin Vert - BP 33,  
F-78612 Le Perray-en-Yvelines Cedex (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : LINTNER,  
Karl [FR/FR]; 69 rue de l'Assomption, F-75016 Paris  
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,  
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: COSMETIC OR DERMOPHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING TYRAMINE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME, AND USE THEREOF

(54) Titre : COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMOPHARMACEUTIQUES COMPRENANT DES DERIVES DE LA TYRAMINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, ET LEUR UTILISATION

(57) Abstract: The invention concerns cosmetic or dermopharmaceutical compositions comprising tyramine derivatives and their salts. The invention also concerns the method for preparing same and use thereof for reducing pigmentation.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques renfermant des composés dérivés de la tyramine et leurs sels. La présente invention concerne également leur procédé de préparation, et leur utilisation ayant pour objectif une diminution de la pigmentation.

BEST AVAILABLE COPY

**TITRE** Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques comprenant des dérivés de la tyramine, leur procédé de préparation, et leur utilisation.

La présente invention concerne des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques comprenant des dérivés de la tyramine, ainsi que leur procédé de préparation, et l'utilisation de ces compositions pour le soin de la peau, en particulier dans l'objectif de réduire l'hyperpigmentation.

La pigmentation naturelle de la peau relève d'un mécanisme aujourd'hui bien décrit : les mélanocytes présents dans la couche basale de l'épiderme produisent des pigments de mélanine, la synthèse s'effectuant au sein des mélanosomes. La synthèse de la mélanine (mélanogénèse) est augmentée sous l'action des UV. La fonction physiologique du bronzage qui s'ensuit est donc de protéger la peau contre les UV.

Divers dysfonctionnements du mécanisme de production de la mélanine (dus à un excès d'agressions extérieures, aux perturbations hormonales ou au vieillissement) provoquent l'apparition de taches brunes, notamment sous formes d'éphélides (taches de rousseur), de taches solaires ou de taches de sénescence.

Modifier la pigmentation naturelle de la peau est un souhait largement partagé par les femmes européennes, asiatiques, américaines, quoique à des titres divers : blancheur du teint, car trait de beauté pour les unes, ou atténuation des taches pigmentaires de sénescence révélatrices de l'âge pour les autres. En Asie comme en Europe et Amérique, la maîtrise de la pigmentation est donc un sujet sensible et l'objet d'une forte demande.

Trois enzymes clés sont impliquées dans la mélanogénèse : la tyrosinase et les tyrosine-related proteins (TRP-1 et TRP-2), toutes trois sont des glycoprotéines localisées dans la membrane des mélanosomes. Sur les trois, la tyrosinase est l'enzyme limitante en catalysant les deux premières étapes de la formation du pigment : ortho-hydroxylation de la tyrosine en L-DOPA puis oxydation de cette dernière en dopaquinone. TRP-1 et TRP-2 interviendraient en partie par une stabilisation de la tyrosine hydroxylase.

D'autre part, il est connu que la stimulation de la mélanogénèse passe par une augmentation des taux intracellulaires en AMPc, qui régulent à leur tour une activité protéine kinase PKC- $\beta$  dont la capacité à phosphoryler la tyrosinase va être déterminante pour la synthèse mélanique. A l'appui de ce mécanisme on observera que l'irradiation UV augmente très

significativement la PKC- $\beta$  sur les mélanocytes en culture. Enfin, le rôle joué par le calcium intracellulaire dans le métabolisme du mélanocyte est sans doute aussi à prendre en compte.

Pour agir sur la pigmentation de la peau, il est donc possible d'envisager de dégrader la mélanine, de proposer des inhibiteurs de la mélanogénèse qui interagissent sur les diverses cibles décrites plus haut, voire d'inhiber la distribution de mélanine dans les couches de cellules épidermiques.

Cependant, la cible la plus couramment choisie est certainement la tyrosine hydroxylase puisqu'elle constitue une étape limitante du processus.

Longtemps, la dépigmentation ou l'éclaircissement de la peau ont été traités par des produits très puissants tels que l'hydroquinone, les composés phénoliques soufrés ou non, l'acide ascorbique, mais non dénués d'effets irréversibles d'hypopigmentation et d'irritation. Tous ces produits sont à utiliser dans un contexte efficacité / tolérance qui n'est pas adapté à la cosmétique.

En cosmétique, le problème a été abordé par l'utilisation des dérivés rétinoïdes, des AHA, de l'acide kojique, de l'arbutine.

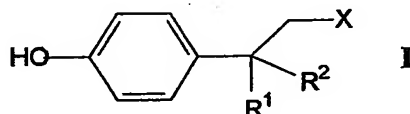
L'hydroquinone, l'arbutine et l'acide kojique ont été développés pour l'inhibition compétitive de la tyrosinase ou inhibition de l'activité catalytique par chélation de l'ion cuivre indispensable à son fonctionnement. Mais leur utilisation est délicate et peut entraîner des effets secondaires.

Des produits cosmétiques innovants, efficaces *in vivo*, et non toxiques sont donc fortement souhaités.

Nous avons découvert de façon tout à fait surprenante que certains dérivés de la tyramine possèdent un fort pouvoir d'inhibition de la mélanogénèse, supérieur à la tyramine elle-même, décrite dans la demande de brevet FR-A-2 813 188.

L'invention faisant l'objet de cette demande réside dans le fait que nous avons découvert et démontré que les composés dérivés de la tyramine de formule générale I réduisent la production de mélanine de façon efficace et non toxique. Les dérivés de la tyramine objets de la présente demande présentent également un intérêt pour leur meilleure biodisponibilité, solubilité, activité, stabilité, ou meilleur profil toxicologique.

La présente invention concerne donc des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques comprenant un excipient cosmétiquement acceptable et, seul ou en association, un composé répondant à la formule I ci-dessous :



dans laquelle :

le groupe X représente un groupe  $-NR^3R^4$  ou  $-N=CR^5R^6$ ,

les groupes  $R^1$  et  $R^2$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, alcool ou alkoxy,

les groupes  $R^3$  et  $R^4$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre,

les groupes  $R^5$  et  $R^6$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle ou aralkyle.

Les composés de formule générale I peuvent exister sous leur forme libre, ou sous la forme d'un sel avec un acide cosmétiquement acceptable. La présente invention comprend aussi bien les formes libres ou les sels de ces composés.

5 La présente invention ne concerne pas les compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques renfermant la tyramine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ) et ses dérivés greffés sur le OH ou sur le  $NH_2$  par toute chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant de 1 à 24 atomes de carbone ni celles  
10 renfermant la synéphrine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = R^3 = H$ ,  $R^4 = CH_3$ ).

Par le terme « acide cosmétiquement acceptable » on entend au sens de la présente invention tout acide non toxique, y compris les acides organiques et inorganiques. De tels acides incluent les acides acétique, *p*-amino benzoïque, ascorbique, aspartique, benzènesulfonique, benzoïque,  
15 bis-méthylènesalicylique, bromhydrique, chlorhydrique, cinnamique, citraconique, citrique, éthanedisulfonique, fumarique, gluconique, glutamique, glyconique, itaconique, lactique, maléique, malique, mandélique, méthanesulfonique, mucique, nitrique, oxalique, palmitique, pamoïque, pantothénique, phosphorique, propionique, salicylique, stéarique, succinique, sulfamique, sulfurique, tartarique et paratoluènesulfonique. Les acides chlorhydrique et acétique sont  
20 particulièrement préférés.

Par le terme « groupe alkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone linéaire ou ramifié,  
25 substitué ou non (notamment par un alcool, un acide carboxylique, une amine), saturé ou insaturé. En particulier un groupe alkyle est le groupe méthyle.

Par le terme « groupe aryle », on entend au sens de la présente invention un ou plusieurs cycles aromatiques ayant chacun de 5 à 8 atomes de  
30 carbone, pouvant être accolés ou fusionnés, substitués ou non. En

particulier, les groupes aryles peuvent être des groupes phényle, ou naphthyle et les substituants des atomes d'halogène, des groupes alkoxy tels que définis ci-dessus, des groupes alkyles tels que définis ci-dessus ou le groupe nitro.

5 Par le terme « groupe aralkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe aryle tel que défini ci-dessus, lié par l'intermédiaire d'un groupe alkyle tel que défini ci-dessus. En particulier un groupe aralkyle est le groupe benzyle.

10 Par le terme « groupe alkoxy », on entend au sens de la présente invention tout groupe  $-OR^7$  où  $R^7$  peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre, tels que définis ci-dessus.

15 Par le terme « groupe acyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe  $-C=OR^8$  où  $R^8$  peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, amine, tels que définis ci-dessus. En particulier, un groupe acyle est le groupe acétyle ( $R^8 = -CH_3$ ).

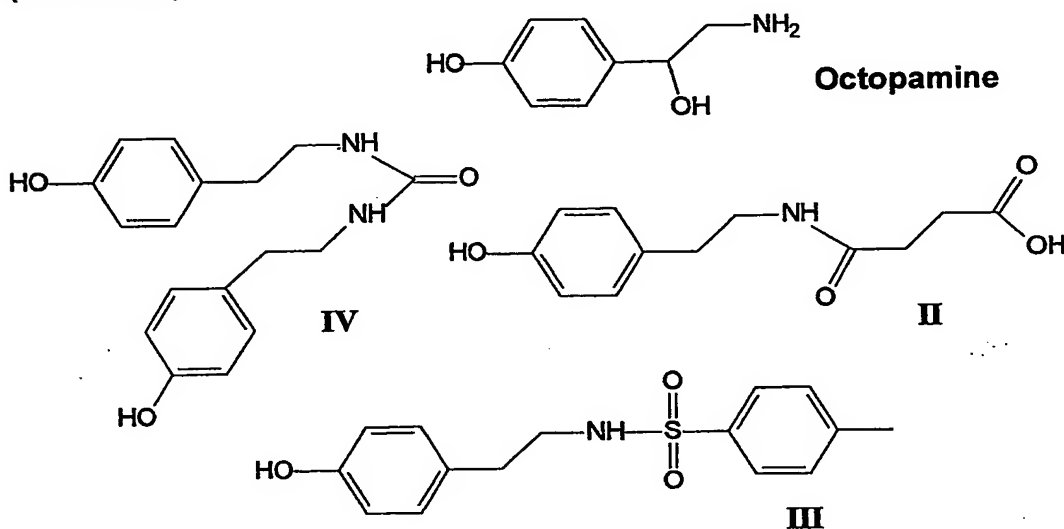
Par le terme « groupe amine », on entend au sens de la présente invention tout groupe  $-NR^9R^{10}$  où  $R^9$  et  $R^{10}$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre, tels que définis ci-dessus.

20 Par le terme « groupe sulfonyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe  $-SO_2R^{11}$  où  $R^{11}$  peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, alkoxy, amine, tels que définis ci-dessus. En particulier, des groupes sulfonyles sont les groupes mésyle ( $R^{11} = -CH_3$ ), triflyle ( $R^{11} = -CF_3$ ), ou tosyle ( $R^{11} = -Ph-CH_3$ ).

25 Par le terme « groupe sucre » on entend au sens de la présente invention tout groupe hexose, oses et osides. En particulier, des groupes sucres sont les groupes glucose, arabinose, fructose, galactose, mannose, maltose, lactose, saccharose, cellobiose.

Lesdits composés de formule I peuvent posséder un centre d'asymétrie et peuvent donc exister sous forme d'isomères optiques. La présente invention comprend aussi bien ces isomères soit séparément soit en tant que mélange.

Des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques particulièrement avantageuses selon l'invention sont celles renfermant l'octopamine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ), la N-succinyl-tyramine (formule II), la N-tosyl-tyramine (formule III) ou la N,N'-bis-tyramine-urée (formule IV).



La présente invention concerne également le mode de préparation de ces composés de formule générale I. La préparation de ces molécules consiste notamment à faire réagir la tyramine ou l'octopamine ou un de leurs sels, en présence ou non de base, avec un dérivé carbonylé ou sulfonylé, en présence ou non d'un réactif de couplage utilisé en synthèse peptidique (notamment carbodiimide, acylimidazole, chloroformate, BOP, CDI, DCC, EEDQ, HTBU, PyBOP®, PyBroP®, TBTU, WSC.HCl, disponibles par exemple chez Novabiochem). Ce dérivé carbonylé ou sulfonylé peut être en particulier un aldéhyde, un ester activé ou non, un chlorure d'acide carboxylique ou sulfonique, un anhydride, un isocyanate.

La tyramine et l'octopamine, molécules de départ des synthèses, sont disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés à partir de produits de départ disponibles dans le commerce en utilisant des procédés connus.

5 Les composés de formule I, II, III ou IV préférés sont ceux obtenus par le procédé décrit ci-dessus, à partir d'un sel de tyramine.

Les composés de formule générale I sont employés dans les compositions cosmétiques et dermatopharmaceutiques conformes à l'invention à des concentrations qui peuvent varier entre 0,0001% (p/p) et 50% (p/p),  
10 préférentiellement entre 0,001% (p/p) et 20% (p/p).

Lesdits composés peuvent être utilisés individuellement ou en pré-mélange dans toute forme galénique telle que : des lotions, des laits ou des crèmes émoullientes, des laits ou des crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, des crèmes, des lotions ou des laits démaquillants, des  
15 bases de fond de teint, des lotions, des laits ou des crèmes anti-solaires, des lotions, des laits ou des crèmes de bronzage artificiel, des crèmes ou des mousses de rasage, des lotions après-rasage, des shampoings, des rouges à lèvres, des mascaras ou des vernis à ongles.

Les compositions selon l'invention peuvent également se présenter sous la  
20 forme de bâtons pour les lèvres destinés soit à les colorer, soit à éviter les gerçures, ou de produits de maquillage pour les yeux ou des fards et fonds de teint pour le visage.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous la forme d'émulsions de type eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau, la phase grasse  
25 est essentiellement constituée d'un mélange de corps gras d'extraction ou de synthèse, avec au moins une huile, et éventuellement un autre corps gras. La phase grasse des émulsions peut constituer de 5 à 60% du poids total de l'émulsion.

La phase aqueuse desdites émulsions constitue de préférence de 30 à  
30 85% du poids total de l'émulsion. La proportion de l'agent émulsionnant peut être comprise entre 1 et 20%, et de préférence entre 2 et 12% du



poids total de l'émulsion. Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme de lotions huileuses, oléoalcooliques ou hydroalcooliques, elles peuvent constituer, par exemple, des lotions antisolaires contenant un filtre absorbant les rayons UV, des lotions adoucissantes pour la peau ; les lotions huileuses peuvent en outre constituer des huiles moussantes contenant un tensioactif oléosoluble, des huiles pour le bain, etc.

Parmi les principaux adjuvants pouvant être présents dans les compositions selon l'invention, on peut citer les solvants organiques ou hydroglycoliques, y compris le MP-diol et les polyglycérines, les corps gras d'extraction ou de synthèse, les épaississants ioniques ou non ioniques, les adoucissants, opacifiants, stabilisants, émollients, les silicones,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -hydroxyacides, les agents anti-mousse, les agents hydratants, les vitamines, parfums, conservateurs, séquestrants, colorants, les polymères gélifiants et viscosants, les tensioactifs et émulsifiants, les autres principes actifs hydro- ou liposolubles, les extraits végétaux, extraits tissulaires, extraits marins, filtres solaires, les antioxydants.

Les mono-ou poly-alcools plus particulièrement préférés sont choisis parmi l'éthanol, l'isopropanol, le propylène-glycol, le glycérol et le sorbitol.

A titre de corps gras, parmi les huiles minérales, on peut citer l'huile de vaseline ; parmi les huiles animales, les huiles de baleine, de requin, de phoque, de menhaden, de foie de flétan, de morue, de thon, de tortue, de pied de bœuf, de pied de cheval, de pied de mouton, de vison, de loutre, de marmotte, etc. ; parmi les huiles végétales, les huiles d'amande, de germes de blé, de jojoba, de sésame, de tournesol, de palme, de noix, de karité, de shoréa, de macadamia, de pépins de cassis et similaires.

Parmi les esters d'acides gras, on peut utiliser des esters d'acide en C<sub>12</sub> à C<sub>22</sub> saturés ou insaturés et d'alcools inférieurs comme l'isopropanol ou le glycérol ou d'alcools gras en C<sub>8</sub> à C<sub>22</sub>, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés ou encore d'alcanediols-1,2 en C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub>.

On peut également citer comme corps gras, la vaseline, la paraffine, la lanoline, la lanoline hydrogénée, le suif, la lanoline acétylée, les huiles de silicone.

Parmi les cires, on peut citer la cire de Sipol, la cire de lanoline, la cire d'abeille, la cire de Candelila, la cire monocristalline, la cire de Carnauba, le spermaceti, le beurre de cacao, le beurre de karité, les cires de silicone, les huiles hydrogénées concrètes à 25°C, les sucroglycérides, les oléates, myristates, linoléates et stéarates de calcium, magnésium et aluminium.

Parmi les alcools gras, on peut citer les alcools laurique, cétylique, myristique, stéarique, palmitique, oléique, et les alcools de GUERBET comme le 2-décyltétradécanol ou le 2-hexyldécanol. A titre d'émulsifiants, parmi les alcools gras polyoxyéthylénés, on peut citer les alcools laurique, cétylique, stéarylique et oléique comportant de 2 à 20 moles d'oxyde d'éthylène et parmi les alcoyléthers de glycérol, les alcools en C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> comportant de 2 à 10 moles de glycérol. Il peut être aussi utile d'utiliser des épaississants tels que les dérivés de cellulose, les dérivés de d'acide polyacrylique, les gommes de guar ou de caroube ou la gomme de xanthane.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des adjuvants habituellement utilisés en cosmétique ou en dermatologie et notamment des produits hydratants, des adoucissants, des produits pour le traitement d'affections cutanées, des filtres solaires, des germicides, des colorants, des conservateurs, des parfums et des propulseurs.

Lorsque les compositions selon l'invention sont des dispersions, il peut s'agir de dispersions de lécithine dans l'eau en présence de tensioactif ou encore de dispersions aqueuses de sphérules lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse encapsulée. On peut citer, à cet effet, comme composés lipidiques, les alcools et diols à longue chaîne, les stérols tels que le cholestérol, les phospholipides, les cholestéryl sulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines,

les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras tels que le dicétylphosphate acide ou son sel de sodium, les alkylsulfates tels que le cétylsulfate de sodium, les acides gras sous forme de sels ou encore les lipides du type de ceux décrits dans les brevets français n° 2 315 991, 1 477 048 et 2 091 516 ou dans les demandes de brevet international WO 83/01 571 et WO 92/08 685.

On peut par exemple utiliser comme autres lipides, des lipides comportant une chaîne lipophile longue contenant 12 à 30 atomes de carbone, saturée ou insaturée, ramifiée ou linéaire, par exemple une chaîne oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, isostéarylique, laurique ou alcoylphénylique. Le groupement hydrophile de ces lipides peut être un groupement ionique ou non-ionique. A titre de groupements non-ioniques, on peut citer des groupements dérivés de polyéthylèneglycol. On peut aussi utiliser avantageusement comme lipides formant la phase lamellaire, des éthers de polyglycérol tel que ceux décrits dans les brevets français n°1 477 048 , 2 091 516, 2 465 780 et 2 482 128.

A titre de groupement ionique, on peut avantageusement utiliser un groupement dérivé d'un composé amphotère, anionique ou cationique.

D'autres lipides décrits dans la demande de brevet international WO 83/01 571 comme pouvant être utilisés pour la formation de vésicules sont les glycolipides comme le lactosylcéramide, le galactocérébroside, les gangliosides et le trihexosylcéramide, ainsi que les phospholipides tels que le phosphatidylglycérol et le phosphatidylinositol.

Les substances actives peuvent être des substances ayant un intérêt pharmaceutique, alimentaire ou ayant une activité cosmétique. Lorsqu'elles sont hydrosolubles, elles peuvent être dissoutes de façon homogène ou elles sont dans la phase aqueuse encapsulée à l'intérieur des vésicules. Les substances hydrosolubles ayant une activité cosmétique et/ou pharmaceutique peuvent être des produits destinés aux soins ou aux traitements de la peau et du cheveu tels que par exemple des

humectants comme la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'acide pyrrolidone carboxylique et ses sels ; des agents de brunissage artificiel tels que la dihydroxyacétone, l'érythrulose, le glycéraldéhyde, les  $\gamma$ -dialdéhydes tels que l'aldéhyde tartique, ces composés étant éventuellement associés à des colorants ; des filtres solaires hydrosolubles ; des antiperspirants, des déodorants, des astringents, des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires, des eaux parfumées ; des extraits de tissus végétaux, tels que les polysaccharides ; des colorants hydrosolubles ; des agents antipelluculaires ; des agents antiséborrhéiques, des oxydants tels que des agents de décoloration comme l'eau oxygénée ; des réducteurs tels que l'acide thioglycolique et ses sels.

On peut citer également les vitamines, les hormones, les enzymes, telles que la superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires tels que l'hydrocortisone, les antibiotiques, les bactéricides, les agents cytotoxiques ou anti-tumoraux.

Lorsque les substances actives sont liposolubles, elles peuvent se trouver incorporées dans les feuillets des vésicules. Elles peuvent être choisies dans le groupe formé par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E, F ou A et leurs esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.

Les composés de formule générale I peuvent être utilisés dans les compositions cosmétiques conformes à l'invention soit en ajout individuel, soit en tant que pré-mélange dans un excipient convenable, et utilisés sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, de pâte ou de poudre. Ils peuvent individuellement ou ensemble être véhiculés par des vecteurs cosmétiques tels que les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, les macro-, micro- ou nanoparticules ou

microéponges. Ils peuvent être également adsorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

Ils peuvent être utilisés dans une forme quelconque, ou sous une forme liée ou incorporée ou absorbée ou adsorbée à de macro-, micro- et nanoparticules, de macro-, micro- et nanocapsules, pour le traitement des textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tous matériaux susceptibles d'être utilisés pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit destinés à être en contact avec la peau tel que les collants, sous-vêtements, mouchoirs, lingettes, pour exercer leur effet cosmétique via ce contact textile/peau et permettre une délivrance topique continue.

La présente invention concerne également l'utilisation des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques renfermant les composés de formule générale I, à l'exception de la tyramine et de ses dérivés greffés sur le OH ou sur le NH<sub>2</sub> par toute chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone, et de la synéphrine (formule I, X = -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>), pour la réduction de la production de la mélanine dans l'objectif d'une diminution de la pigmentation, en particulier pour l'éclaircissement du teint, l'atténuation des taches cutanées de sénescence, l'homogénéisation de la coloration de la peau, l'éclaircissement de toute pigmentation associée à la mélanine, y compris celle des cheveux.

La présente invention concerne aussi l'utilisation des composés de formule I, II, III ou IV et de l'octopamine, seuls ou incorporés dans des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon l'invention, pour la préparation de médicaments pour l'inhibition de la mélanogénèse ou destinés aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'expositions aux UV naturels ou artificiels.

A titre d'illustration, suivent des exemples, non limitatifs, de la mise en oeuvre de la présente invention.

**Exemple n°1 : Synthèse de la N-succinyl-tyramine (composé II)**

5 A une solution de chlorhydrate de tyramine (1,00 g ; 5,76 mmoles) dans 20 ml de THF sont additionnés, à température ambiante, 1 équivalent de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) (0,80 g ; 5,76 mmoles) et 1,04 équivalent d'anhydride succinique (0,60 g ; 5,99 mmoles). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé par addition d'eau (10 ml)  
10 et lavé par ajout de 4 g de résine amberlite IR120 ( $R-SO_3H$ ) et agitation 15 minutes ( $pH = 0-1$ ). Après filtration et rinçage à l'eau, le THF est évaporé à froid. 0,92 g (3,88 mmoles ; 67,3 %) de N-succinyl-tyramine sont isolés sous la forme de cristaux blancs.



15 MM = 237,257  $gmol^{-1}$

Point de Fusion : 135-136°C

CHN : Calculé : 60,75 %C ; 6,35 %H ; 5,90 %N

Trouvé : 61,33 %C ; 6,05 %H ; 5,86 %N

Infra Rouge : 3313 ; 3055 ; 2930 ; 1694 ; 1643 ; 1542 ; 1517 ; 1426 ; 1238 ;  
20 1208  $cm^{-1}$

**Exemple n°2 : Synthèse de la N-tosyl-tyramine (composé III)**

25 A une solution de chlorhydrate de tyramine (0,20 g ; 1,15 mmoles) dans 4 ml de THF sont additionnés, à température ambiante, 1 équivalent de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) (0,16 g ; 1,16 mmoles) et 1,10 équivalent de chlorure de tosyle (0,12 g ; 1,27 mmoles). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé par addition d'eau (4 ml) et lavé par ajout de 4 g de résine amberlite IR120 ( $R-SO_3H$ ) et agitation 1 heure. Après filtration et rinçage à l'eau puis au THF, le solvant est

évaporé et le solide filtré sur fritté. 0,19 g (0,65 mmoles ; 56,0 %) de N-tosyl-tyramine sont isolés sous la forme de cristaux blancs.

$C_{15}H_{17}NSO_3$

MM = 291,37  $g\,mol^{-1}$

Point de Fusion : 169-172°C

CHN : Calculé : 61,83 %C ; 5,88 %H ; 4,81 %N

Trouvé : 61,94 %C ; 5,83 %H ; 4,78 %N

Infra Rouge : 3335 ; 3220 ; 1613 ; 1598 ; 1515 ; 1435 ; 1312 ; 1229 ; 1149 ; 1063 ; 913 ; 833 ; 812  $cm^{-1}$

**Exemple n°3 : Synthèse de la N,N'-bis-tyramine-urée (composé IV)**

A une solution de chlorhydrate de tyramine (0,20 g ; 1,15 mmoles) dans 4 ml de THF sont additionnés, à température ambiante, 1 équivalent de carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) (0,16 g ; 1,16 mmoles) et 0,54 équivalent de carbonyl-diimidazole (0,10 g ; 0,62 mmole). Après deux jours d'agitation à température ambiante, le mélange est hydrolysé par addition d'eau (4 ml) et de THF (4 ml) et lavé par ajout de 4 g de résine amberlite IR120 ( $R-SO_3H$ ) et agitation 15 minutes. Après filtration et rinçage avec 4 ml de THF puis 4 ml d'eau, le solvant est évaporé et le solide filtré sur fritté. 0,08 g (0,27 mmoles ; 43,2 %) de N,N'-bis-tyramine-urée sont isolés sous la forme de cristaux blancs.

$C_{17}H_{20}N_2O_3$

MM = 300,3605  $g\,mol^{-1}$

Point de Fusion : 95-98°C

Spectrométrie de masse :  $(m/z) = 301,2 [M+H]^+$

CHN : Calculé : 67,98 %C ; 6,71 %H ; 9,33 %N

Trouvé : 67,66 %C ; 6,73 %H ; 9,36 %N

Infra Rouge : 3336 ; 3104 ; 2930 ; 1605 ; 1515 ; 1445 ; 1240 ; 1169 ; 1050 ; 822  $cm^{-1}$

**Exemple n°4 : Crème de jour****g/100 g**

Volpo S20 2,4

Volpo S2 2,6

Prostéaryl 15 8,0

Cire d'abeille 0,5

Stéaroxy diméthicone 3,0

Propylène glycol 3,0

Carbomer 0,25

Soude 30% 0,25

Octopamine 0,1

Eau &amp; conservateurs qsp 100g

Cette émulsion est utilisée pour éclaircir et hydrater la peau du visage.

**Exemple n°5 : Lait corporel hydratant et éclaircissant**

Crillet 3 2,5

Novol 0,9

Fluilan 2,5

Carbopol 940 0,3

Cire d'abeille 2,0

Soude 30% 0,1

Glycérine 5,0

N-tosyl-tyramine (III) 0,01

Eau &amp; conservateurs qsp 100g

**Exemple n°6 : Gel éclaircissant****g/100g**

Carbomer 0,3

Propylène glycol 2,0

Glycérine 1,0

Vaseline blanche 1,5

Cylomethicone 6,0



	Crodacol C90	0,5
	Lubrajel MS	10,0
	Triéthanolamine	0,3
	N-succinyl-tyramine (II)	0,02
5	Eau, conservateurs, parfum	qsp 100 g

	<b>Exemple n°7 : <u>crème dépigmentante</u></b>	<b><u>g/100g</u></b>
	Cromul EM 1207	2,4
	Volpo S2	2,6
10	Prostearyl 15	8,0
	Cire d'abeille	0,5
	Stéaroxy diméthicone	3,0
	Propylène glycol	3,0
	Carbopol 941	0,25
15	Triéthanolamine	0,25
	N,N'-bis-tyramine-urée (IV)	0,007
	Eau, conservateurs, parfums	qsp 100 g

**Exemple N° 8 : Inhibition de la synthèse de mélanine (*in vitro*)**

20 L'efficacité des produits sur la mélanisation, a été testée en culture de cellules en lignée établie.

Les mélanocytes de la lignée B16 ont été utilisés dans cette expérience. Cette lignée est classiquement utilisée pour tester les variations de taux de mélanine. Les cellules sont incubées en présence du produit à tester pendant 48 heures, les cellules témoins sont incubées en milieu de culture seul.

25 Après 48 heures, la mélanine totale (phaéomélanine et eumélanine) présente dans les cellules est obtenue après lyse des cellules et solubilisation par la soude, le dosage est colorimétrique.

Les taux de mélanine produits en présence du produit à tester à différentes concentrations sont comparés à ceux obtenus dans les cellules témoins. Les données sont normalisées par la teneur en protéine de l'échantillon.

5 La figure unique montre la variation de synthèse de la mélanine sous l'effet d'un contact de 48 heures avec l'acide kojique (témoin positif) d'une part, et quelques dérivés de la tyramine d'autre part. L'inhibition de synthèse observée en 48 heures de contact pour ces produits est dépendante de la concentration testée. Cette inhibition varie de - 5% à - 70%. Nous  
10 montrons ainsi que tous ces composés ont des activités d'inhibition de la mélanogénèse tout à fait intéressantes, et supérieure à celle de la tyramine elle-même, notamment à faibles concentrations ( $\leq 0,8$  mmol/l)

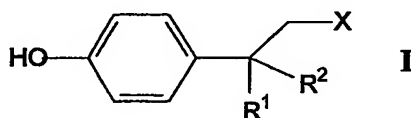
15 Les exemples de composés nouveaux dérivés de la tyramine, des compositions cosmétiques les contenant, et de leurs utilisations ne sont pas limitatifs.

Ces compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques peuvent également être utilisées pour la préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre  
20 coloration lors d'exposition aux UV naturels ou artificiels. En outre, les composés et compositions objets du présent brevet peuvent être utilisés pour fabriquer des tissus, textiles et vêtements à effet cosmétique, notamment pour éclaircir la peau ou les cheveux.

25

## REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique ou dermopharmaceutique comprenant un excipient cosmétiquement acceptable et, seul ou en association, un composé répondant à la formule I :



dans laquelle :

le groupe X représente un groupe  $-NR^3R^4$  ou  $-N=CR^5R^6$ ,

les groupes  $R^1$  et  $R^2$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, alcool ou alkoxy,

les groupes  $R^3$  et  $R^4$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre,

les groupes  $R^5$  et  $R^6$ , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle ou aralkyle,

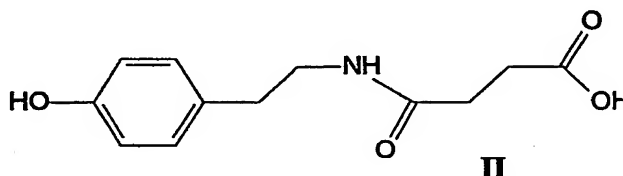
et leur sel avec un acide cosmétiquement acceptable, sous forme de leur isomère optiquement pur ou d'un mélange d'isomères,

à l'exception de la tyramine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ ) et ses dérivés greffés sur le OH ou sur le  $NH_2$  par toute chaîne alcoyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant de 1 à 24 atomes de carbone, et de la synéphrine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = R^3 = H$ ,  $R^4 = CH_3$ ).

2. Composition cosmétique ou dermopharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé est présent à

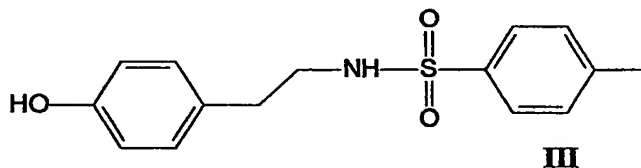
une concentration comprise entre 0,0001% (p/p) et 50% (p/p),  
préférentiellement entre 0,001% (p/p) et 20% (p/p).

3. Composition cosmétique ou dermopharmaceutique selon la  
revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que ledit composé est  
l'octopamine (formule I,  $X = -NR^3R^4$ ,  $R^1 = OH$ ,  $R^2 = R^3 = R^4 = H$ ) ou  
l'un de ses sels.
4. Composition cosmétique ou dermopharmaceutique selon la  
revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que ledit composé est la N-  
succinyl-tyramine de formule II suivante :



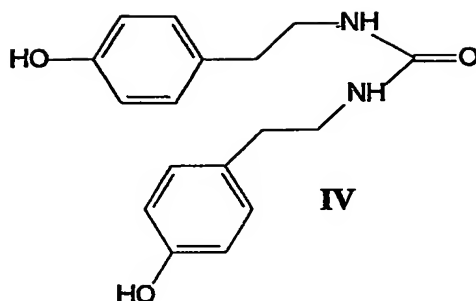
ou l'un de ses sels.

5. Composition cosmétique ou dermopharmaceutique selon la  
revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que ledit composé est la N-  
tosyl-tyramine de formule III suivante :



ou l'un de ses sels.

6. Composition cosmétique ou dermopharmaceutique selon la  
revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit composé est la N,  
N'-bis-tyramine urée de formule IV suivante :



ou l'un de ses sels.

7. Composition cosmétique ou dermopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que ledit composé est sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, de pâte ou de poudre, individuellement ou en pré-mélange ou est véhiculé individuellement ou en pré-mélange par des vecteurs comme les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, des macro-, micro- ou nanoparticules, ou les microéponges, ou adsorbé sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
8. Composition cosmétique ou dermopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que le composé est utilisé individuellement ou en pré-mélange dans toute forme galénique telle que lotions, laits ou crèmes émollients, laits ou crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, crèmes, lotions ou laits démaquillants, bases de fond de teint, lotions, laits ou crèmes anti-solaires, lotions, laits ou crèmes de bronzage artificiel, crèmes ou mousses de rasage, lotions après-rasage, shampoings, rouges à lèvres, mascaras ou vernis à ongles.
9. Composition cosmétique ou dermopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce qu'elle contient au moins un, préférentiellement plusieurs autres ingrédients habituellement utilisés en cosmétique dans un mélange cosmétiquement acceptable, choisis parmi les : solvants organiques ou

hydroglycoliques, corps gras d'extraction ou de synthèse, épaississants ioniques ou non ioniques, adoucissants, opacifiants, stabilisants, émoullants, silicones,  $\alpha$ -hydroxyacides, agents anti-mousse, agents hydratants, vitamines, parfums, conservateurs, séquestrants, colorants, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, autres principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits végétaux, extraits tissulaires, extraits marins, filtres solaires, antioxydants.

10. Procédé de préparation du composé de formule I de la revendication 1 caractérisé en ce qu'il comporte l'étape de réaction de couplage de la tyramine ou d'un de ses sels, en présence ou non de base, avec un dérivé carbonylé ou sulfonylé, en présence ou non d'un réactif de couplage utilisé en synthèse peptidique.
11. Procédé de préparation du composé de formule I de la revendication 1 caractérisé en ce qu'il comporte l'étape de réaction de couplage de l'octopamine ou d'un de ses sels, en présence ou non de base, avec un dérivé carbonylé ou sulfonylé, en présence ou non d'un réactif de couplage utilisé en synthèse peptidique.
12. Procédé de préparation selon la revendication 10 ou 11 caractérisé en ce que le dérivé carbonylé ou sulfonylé est un aldéhyde, un ester activé ou non, un chlorure d'acide carboxylique ou sulfonique, un anhydride, un isocyanate.
13. Composé de formule I, II, III, IV caractérisé en ce qu'il est obtenu par le procédé selon les revendications 10 ou 12 à partir d'un sel de tyramine.
14. Composé de formule IV ou l'un de ses sels.
15. Utilisation des compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la réduction de la production de mélanine, en particulier pour l'éclaircissement du teint, l'atténuation des taches cutanées de sénescence, l'homogénéisation de la coloration de la peau ou l'éclaircissement de

toute pigmentation associée à la mélanine, y compris celle des cheveux.

- 5 16. Utilisation des compositions définies à l'une quelconque des revendications 1 à 9 sous une forme liée ou incorporée ou absorbée ou adsorbée à de macro-, micro- et nanoparticules, de macro-, micro- et nanocapsules, dans les textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tous matériaux susceptibles d'être utilisés pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit, directement au contact de la peau ou des cheveux pour en permettre une délivrance  
10 topique continue.
17. Utilisation des composés selon les revendications 13 ou 14, ainsi que l'octopamine, seuls ou incorporés dans une composition cosmétique ou dermopharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 9, pour la  
15 préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, pour la réduction de la production de mélanine, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'expositions aux UV naturels ou artificiels.

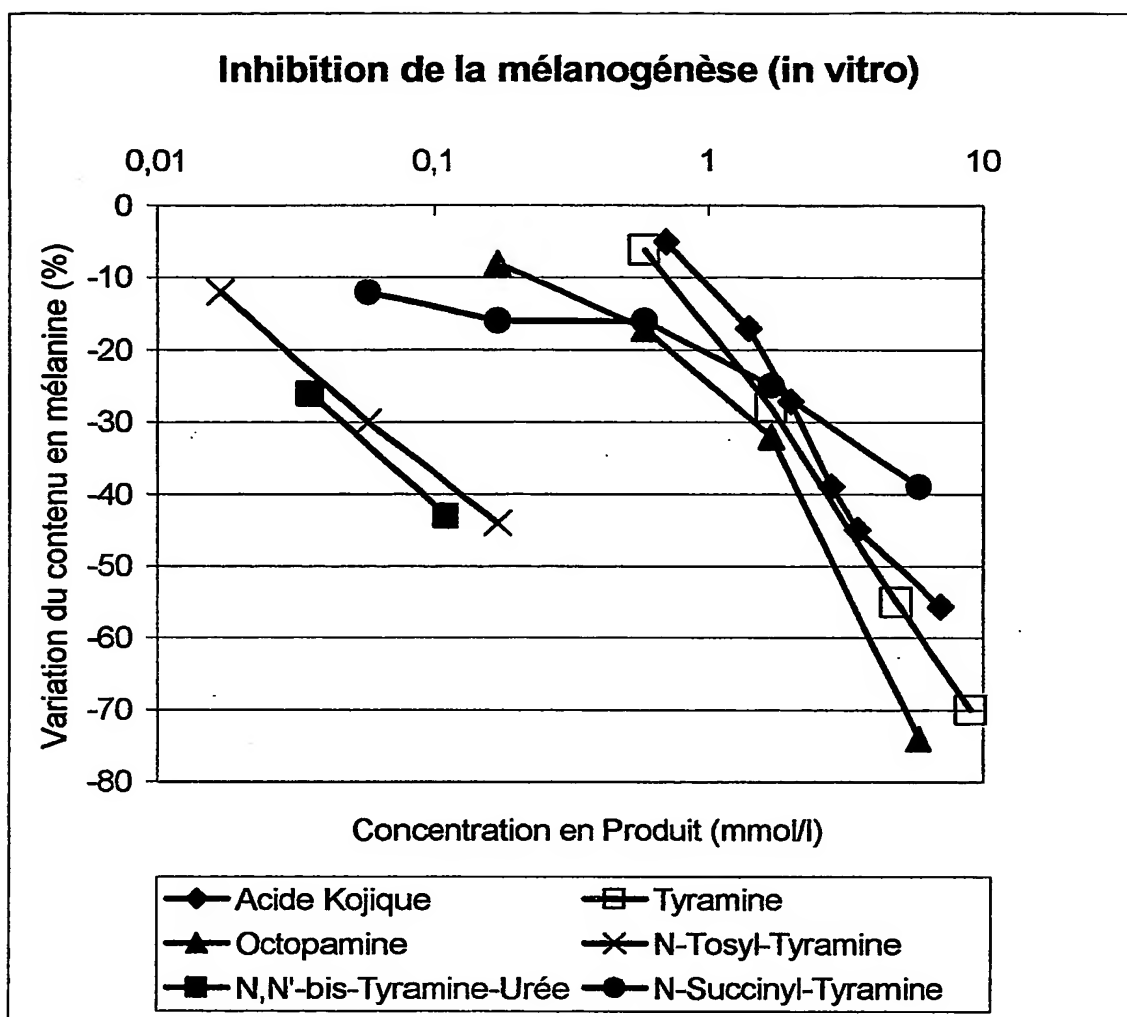


FIGURE UNIQUE



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/03/01950

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/18 C07C231/02 C07C303/38 C07C311/17 C07C275/24  
C07C273/18 A61K7/48 A61K31/192 A61K31/18 A61K31/17  
A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 258 058 A (WITTE ERNST-CHRISTIAN ET AL) 24 March 1981 (1981-03-24) column 7, line 65 -column 8, line 15 ---	13
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3379913 XP002234001 abstract & WALPOLE: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY., vol. 97, 1910, page 946 CHEMICAL SOCIETY, LONDON, GB ISSN: 0368-1769 --- -/--	13

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2003

Date of mailing of the international search report

20/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

O'Sullivan, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC 03/01950

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3410716 XP002234002 abstract &amp; RAO: JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 18, 1941, pages 316-319, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA., IN ISSN: 0019-4522</p> <p>---</p>	13
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 5880163 XP002234003 abstract &amp; ALIG, L ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 35, no. 23, 1992, pages 4393-4407, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., US ISSN: 0022-2623</p> <p>---</p>	13
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8341940 XP002234004 abstract &amp; LIMA, L M ET AL: PHARMACEUTICA ACTA HELVETIAE., vol. 73, no. 6, 1999, pages 281-292, XX, XX ISSN: 0031-6865</p> <p>---</p>	13
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8915882 XP002234005 abstract &amp; BARN, D R ET AL: BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 9, no. 10, 2001, pages 2609-2624, ELSEVIER SCIENCE LTD., GB ISSN: 0968-0896</p> <p>---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internat Application No  
 PC 03/01950

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 6286015 XP002234006 abstract & PARINI, C ET AL: STEROIDS, vol. 46, no. 4,5, - 1985 pages 903-914, BUTTERWORTH-HEINEMANN, STONEHAM, MA, US ISSN: 0039-128X ---	13
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 9058987 XP002234007 abstract & SUN, WON-SUCK ET AL: JOURNAL OF ANTIBIOTICS., vol. 54, no. 10, 2001, pages 827-830, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO., JP ISSN: 0021-8820 ---	10-13
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 2774642 XP002234008 abstract & TANAKA ET AL: YAKUGAKU ZASSHI - JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, vol. 87, 1967, pages 14-21, NIHON YAKUGAKKAI, TOKYO,, JP ISSN: 0031-6903 ---	13
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 2805816 XP002234009 abstract & TANAKA ET AL: YAKUGAKU ZASSHI - JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, vol. 87, 1967, pages 14-21, NIHON YAKUGAKKAI, TOKYO,, JP ISSN: 0031-6903 --- -/--	13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC 03/01950

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 2882110 XP002234010 abstract & RYCZEK, J: POLISH JOURNAL OF CHEMISTRY., vol. 70, no. 12, - 1996 pages 1518-1521, POLISH CHEMICAL SOCIETY., XX ---	13
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8849001 XP002234011 abstract & JORDAN, A M ET AL: BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 9, no. 6, 2001, pages 1549-1558, ELSEVIER SCIENCE LTD., GB ISSN: 0968-0896 ---	13
X	FR 2 813 188 A (SEDERMA SA) 1 March 2002 (2002-03-01) the whole document ---	1,2,7-9, 13,15-17
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 16, 8 May 2001 (2001-05-08) & JP 2001 019607 A (KANEBO LTD), 23 January 2001 (2001-01-23) the whole document ---	1,2,7-9, 13,15-17
A	US 4 515 773 A (HERLIHY WALTER C) 7 May 1985 (1985-05-07) column 1, line 50 -column 2, line 23 -----	1-17

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PC 03/01950

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4258058	A	24-03-1981	DE 2809377 A1	13-09-1979
			AT 374172 B	26-03-1984
			AT 48381 A	15-08-1983
			AT 367745 B	26-07-1982
			AT 161979 A	15-12-1981
			AU 508419 B2	20-03-1980
			AU 4469379 A	06-09-1979
			CA 1136158 A1	23-11-1982
			CS 208774 B2	15-09-1981
			CS 208775 B2	15-09-1981
			CS 208776 B2	15-09-1981
			DD 142334 A5	18-06-1980
			DE 2960222 D1	23-04-1981
			DK 81579 A ,B,	05-09-1979
			EP 0004011 A1	19-09-1979
			ES 478228 A1	16-05-1979
			ES 8603693 A3	01-05-1986
			FI 790727 A ,B,	05-09-1979
			HU 183085 B	28-04-1984
			IE 47972 B1	08-08-1984
			JP 1146844 C	12-05-1983
			JP 54122250 A	21-09-1979
			JP 57035910 B	31-07-1982
			NZ 189776 A	26-08-1980
			PL 213847 A1	01-12-1980
			PL 223895 A1	22-05-1981
			PT 69295 A	01-03-1979
			SU 1052157 A3	30-10-1983
			SU 1097194 A3	07-06-1984
			YU 48179 A1	28-02-1983
			YU 98186 A1	31-10-1986
			ZA 7900989 A	30-04-1980
FR 2813188	A	01-03-2002	FR 2813188 A1	01-03-2002
			AU 8413501 A	04-03-2002
			WO 0215871 A1	28-02-2002
JP 2001019607	A	23-01-2001	NONE	
US 4515773	A	07-05-1985	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PC 03/01950

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07C233/18 C07C231/02 C07C303/38 C07C311/17 C07C275/24  
C07C273/18 A61K7/48 A61K31/192 A61K31/18 A61K31/17  
A61P17/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 258 058 A (WITTE ERNST-CHRISTIAN ET AL) 24 mars 1981 (1981-03-24) colonne 7, ligne 65 -colonne 8, ligne 15 ---	13
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3379913 XP002234001 abrégé & WALPOLE: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY., vol. 97, 1910, page 946 CHEMICAL SOCIETY, LONDON, GB ISSN: 0368-1769 --- -/--	13

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 novembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20/11/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

O'Sullivan, P

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT 03/01950

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 3410716 XP002234002 abrégé &amp; RAO: JOURNAL OF THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 18, 1941, pages 316-319, THE INDIAN CHEMICAL SOCIETY, CALCUTTA., IN ISSN: 0019-4522</p> <p style="text-align: center;">---</p>	13
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 5880163 XP002234003 abrégé &amp; ALIG, L ET AL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 35, no. 23, 1992, pages 4393-4407, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., US ISSN: 0022-2623</p> <p style="text-align: center;">---</p>	13
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8341940 XP002234004 abrégé &amp; LIMA, L M ET AL: PHARMACEUTICA ACTA HELVETIAE., vol. 73, no. 6, 1999, pages 281-292, XX, XX ISSN: 0031-6865</p> <p style="text-align: center;">---</p>	13
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8915882 XP002234005 abrégé &amp; BARN, D R ET AL: BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 9, no. 10, 2001, pages 2609-2624, ELSEVIER SCIENCE LTD., GB ISSN: 0968-0896</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	13

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PC 03/01950

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 6286015 XP002234006 abrégé &amp; PARINI, C ET AL: STEROIDS, vol. 46, no. 4,5, - 1985 pages 903-914, BUTTERWORTH-HEINEMANN, STONEHAM, MA, US ISSN: 0039-128X</p>	13
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 9058987 XP002234007 abrégé &amp; SUN, WON-SUCK ET AL: JOURNAL OF ANTIBIOTICS., vol. 54, no. 10, 2001, pages 827-830, JAPAN ANTIBIOTICS RESEARCH ASSOCIATION. TOKYO., JP ISSN: 0021-8820</p>	10-13
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 2774642 XP002234008 abrégé &amp; TANAKA ET AL: YAKUGAKU ZASSHI - JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, vol. 87, 1967, pages 14-21, NIHON YAKUGAKKAI, TOKYO., JP ISSN: 0031-6903</p>	13
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 2805816 XP002234009 abrégé &amp; TANAKA ET AL: YAKUGAKU ZASSHI - JOURNAL OF THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, vol. 87, 1967, pages 14-21, NIHON YAKUGAKKAI, TOKYO., JP ISSN: 0031-6903</p>	13

-/-



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PC 03/01950

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'Indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 2882110 XP002234010 abrégé &amp; RYCEK, J: POLISH JOURNAL OF CHEMISTRY., vol. 70, no. 12, - 1996 pages 1518-1521, POLISH CHEMICAL SOCIETY., XX</p>	13
X	<p>DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'en ligne! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; Database accession no. 8849001 XP002234011 abrégé &amp; JORDAN, A M ET AL: BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 9, no. 6, 2001, pages 1549-1558, ELSEVIER SCIENCE LTD., GB ISSN: 0968-0896</p>	13
X	<p>FR 2 813 188 A (SEDERMA SA) 1 mars 2002 (2002-03-01) le document en entier</p>	1,2,7-9, 13,15-17
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2000, no. 16, 8 mai 2001 (2001-05-08) &amp; JP 2001 019607 A (KANEBO LTD), 23 janvier 2001 (2001-01-23) le document en entier</p>	1,2,7-9, 13,15-17
A	<p>US 4 515 773 A (HERLIHY WALTER C) 7 mai 1985 (1985-05-07) colonne 1, ligne 50 -colonne 2, ligne 23</p>	1-17

# **RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande internationale n°  
PCT/FR 03/01950

## **Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☒ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:  
  

Bien que les revendications 15-17 concernent une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.
2. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n<sup>os</sup> sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

## **Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)**

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n<sup>os</sup>
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n<sup>os</sup>

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT 03/01950

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4258058	A	24-03-1981	DE 2809377 A1	13-09-1979
			AT 374172 B	26-03-1984
			AT 48381 A	15-08-1983
			AT 367745 B	26-07-1982
			AT 161979 A	15-12-1981
			AU 508419 B2	20-03-1980
			AU 4469379 A	06-09-1979
			CA 1136158 A1	23-11-1982
			CS 208774 B2	15-09-1981
			CS 208775 B2	15-09-1981
			CS 208776 B2	15-09-1981
			DD 142334 A5	18-06-1980
			DE 2960222 D1	23-04-1981
			DK 81579 A ,B,	05-09-1979
			EP 0004011 A1	19-09-1979
			ES 478228 A1	16-05-1979
			ES 8603693 A3	01-05-1986
			FI 790727 A ,B,	05-09-1979
			HU 183085 B	28-04-1984
			IE 47972 B1	08-08-1984
			JP 1146844 C	12-05-1983
			JP 54122250 A	21-09-1979
			JP 57035910 B	31-07-1982
			NZ 189776 A	26-08-1980
			PL 213847 A1	01-12-1980
			PL 223895 A1	22-05-1981
			PT 69295 A	01-03-1979
			SU 1052157 A3	30-10-1983
			SU 1097194 A3	07-06-1984
			YU 48179 A1	28-02-1983
			YU 98186 A1	31-10-1986
			ZA 7900989 A	30-04-1980
FR 2813188	A	01-03-2002	FR 2813188 A1	01-03-2002
			AU 8413501 A	04-03-2002
			WO 0215871 A1	28-02-2002
JP 2001019607	A	23-01-2001	AUCUN	
US 4515773	A	07-05-1985	AUCUN	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**